

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIR: PROFESSEUR FROMMEL

DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE
DE LA
MALADIE DE PARKINSON
ÉTUDIÉE PAR L'ANALYSE
PHARMACODYNAMIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LOUIS-ALEXIS GAILLAND
BAGNES (VALAIS)

THÈSE N° 2588

GENÈVE
IMPRIMERIE DUMARET & GOLAY

1958

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIR : PROFESSEUR FROMMEL

DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE
DE LA
MALADIE DE PARKINSON
ÉTUDIÉE PAR L'ANALYSE
PHARMACODYNAMIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LOUIS-ALEXIS GAILLAND
BAGNES (VALAIS)

THÈSE N° 2588

GENÈVE
IMPRIMERIE DUMARET & GOLAY

1958



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur E. Frommel autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 juillet 1958

Le doyen :

Eric Martin

Thèse N° 2588

*A la mémoire
de mon père*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0044

Nous prions M. le Professeur Edouard Frommel, Directeur de l'Institut de thérapeutique, d'accepter l'hommage de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son Institut et pour avoir mis si obligeamment à notre disposition les résultats expérimentaux qui ont permis cette modeste étude.

Nos remerciements vont également au Dr Clément Fleury, chef des travaux de l'Institut pour son amicale collaboration.

Nous tenons aussi à dire notre gratitude à M^{lles} Yolande Ginskay, Madeleine Béguin, laborantines et à M. Léopold Strassberg, technicien, pour leur aide si précieuse.

INTRODUCTION

La paralysie agitante a été décrite en 1817 par Parkinson et considérée comme une affection endogène, le plus souvent présénile. Le syndrome parkinsonien, caractérisé par de l'akinésie, de la rigidité musculaire et du tremblement postural, résulte de lésions du système nerveux central dont les causes sont diverses : abiotrophie, troubles vasculaires, toxiques, infectieux et traumatiques. Il fut une complication fréquente de l'encéphalite épidémique de von Economo. Ce travail sera consacré à l'étude de la physiopathologie de la maladie et de la pharmacodynamie des principaux médicaments antiparkinsoniens utilisés couramment en clinique. La méthode des organes détachés permettra l'étude des effets anticholinergiques, antihistaminiques et papavériniques. Le test à la trémorine d'Everett permettra de préciser la puissance de ces diverses substances et leur marge de sécurité. Les expériences sur la souris nous donneront pour chaque médicament les puissances anti-trémoriniques que nous pourrons considérer par rapport à leurs propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et papavériniques.

Une revue de la littérature concernant les expériences sur le tremblement postural et son déclenchement par la stimulation de la substance réticulée nous amènera à considérer les données physiopathologiques et le point d'impact des diverses substances étudiées.

Mais avant d'aborder le problème physiopathologique si complexe de la maladie de Parkinson, un rappel physiologique et anatomique de nos connaissances sur les noyaux gris centraux est indispensable.

Les noyaux gris centraux, partie phylogénétique la plus ancienne de l'encéphale, sont le noyau caudé et le putamen, dérivant de la même ébauche et le pallidum. D'autres noyaux, dans la région sous-thalamique, le corps de Luys et les différents faisceaux efférents H, H 1, H 2 ; dans le mésencéphale, le noyau rouge, la substance noire et la substance réticulée, leur sont intimément liés.

Considérons d'abord les connexions de ces différents noyaux. Le néostrié est en premier lieu un centre d'association dans le cerveau antérieur, alors que le pallidum conserve ses fonctions primitives de noyau moteur. Le strié et le pallidum reçoivent des fibres corticales extrapyramidales provenant des lobes frontaux, des aires 4 S, 6, 8, 9 et des collatérales cortico-spinales. Le noyau caudé reçoit des projections corticales frontales et également des collatérales cortico-spinales. Il reçoit aussi des fibres des noyaux médians du thalamus. Le noyau caudé envoie ces fibres dans le putamen et le pallidum, mais n'a pas de voies anatomiques directes avec les noyaux du tronc cérébral. Le putamen reçoit également des fibres corticales des aires 4 et 6 et des collatérales cortico-spinales. Il est relié au noyau caudé et se décharge exclusivement dans le globus pallidus.

Le globus pallidus reçoit des fibres corticales, des fibres du putamen et du noyau caudé et a des connexions diencéphaliques étendues. Il est au centre du système. Ces fibres vont au thalamus et à l'hypothalamus. Sa projection motrice principale est l'anse lenticulaire qui le relie au noyau rouge et à la substance réticulée. Les principales voies pallidales descendantes sont les faisceaux pallido-luysien, pallido-hypothalamique, pallido-nigrique, pallido-rubral et pallido-réticulé. Mais l'anse lenticulaire forme la projection extra-pyramidale motrice la plus importante, reliant le pallidum au noyau prérubral. Le noyau sous-thalamique de Luys est fonctionnellement uni au globus pallidus et sa connection afférente primaire se fait avec celui-ci. Il donne des fibres qui vont au noyau rouge.

Le locus niger se trouve dans le cerveau moyen entre la base des pédoncules et le toit, la substance noire s'étendant sur toute la longueur du mésencéphale. Des fibres corticales lui viennent des aires 4 et 6 ; il est relié au pallidum par l'anse lenticulaire. Des fibres en repartent vers le noyau rouge, le tegmentum et probablement vers le bulbe.

Le noyau rouge est situé dans le mésencéphale, immédiatement au-dessus de la substance noire. La partie caudale du noyau donne naissance aux voies rubro-spinales ; par contre la partie la plus antérieure reçoit les fibres du noyau dentelé, du thalamus, du globus pallidus et des noyaux frontaux. De cette région partent deux systèmes de fibres vers le thalamus et la formation réticulée.

Ce sont les physiologistes qui ont mis l'accent depuis quelques années sur l'importance du noyau du tegmentum dans le système extrapyramidal. Cette formation n'est autre que le noyau réticulé de la calotte, continuation des formations réticulées du pont et du bulbe. Ce noyau tegmental reçoit des fibres corticales, luisiennes, mais surtout, dans sa partie orale, des fibres du locus niger. La formation réticulée représente une masse neuronale considérable, dans toute la longueur du tronc cérébral, depuis le rhombencéphale jusqu'au thalamus. Elle occupe les espaces laissés libres par les formations spécifiques.

Les lésions anatomopathologiques ont fait l'objet de nombreuses études. Nous les résumerons brièvement. Le cortex ne présente pas d'autres altérations que celles dues à l'âge. Les lésions du strié sont inconstantes. Elles existent sous forme de surcharge lipo-pigmentaire, mais ces constatations sont fréquentes chez les personnes âgées. On peut également rencontrer des lésions pallidales sous forme de pertes cellulaires. D'une manière générale, le thalamus, le corps de Luys, le noyau rouge, le cervelet ne présentent aucune altération. **Lévy, Klaue, Hassler** ont rencontré régulièrement des lésions involutives anormales au niveau de la substance inominée. **Hassler et Klaue** ont observé des lésions constantes, symétriques, de la zone noire du locus niger : les groupes cellulaires les plus denses du tiers médian sont remplacés par de la gliose cicatricielle. D'autres formations riches en cellules nerveuses

mélaniques sont également touchées : le locus cœruleus, les noyaux végétatifs du vague et le système pigmentaire de tegmentum.

Hassler et **Klaue** ont constaté que les groupes cellulaires antérieurs et médians, postérieurs et moyens de la substance noire sont particulièrement altérés. Les groupes les plus sévèrement touchés présentent des pertes cellulaires et le pigment a été absorbé par les cellules gliales. Pour **Hassler** et **Klaue**, **Ludo van Bogaert**, les lésions essentielles sont l'atteinte systématisée de la substance noire, du locus cœruleus, du noyau végétatif du vague et de la substance inominée.

Les études anatomopathologiques nous donnent donc des renseignements précis concernant la localisation du processus au cours de la maladie de Parkinson.

Cette localisation nous amène à considérer les faits principaux qui découlent des études neuro-physiologiques des ganglions de la base. Malheureusement la stimulation électrique et les lésions expérimentales ont donné des résultats décevants.

Tower a montré que les expériences devaient être réalisées sur un fond postural. Les mouvements provoqués par la stimulation du cortex moteur sont inhibés par la stimulation simultanée du noyau caudé. Cette inhibition est abolie par la préfulguration du caudé. Le caudé stimulé, ne donne pas de réaction motrice primaire. Des résultats analogues furent obtenus à partir du putamen. Le globus pallidus stimulé ne donne pas non plus de réaction motrice ; mais les mouvements obtenus simultanément par excitation corticale sont transformés en hypertonie plastique. La stimulation du locus niger n'a pas été réalisée. Des lésions expérimentales ont été pratiquées chez l'animal mais elles ne sont que de loin applicables à l'homme. **Kennard**, **Kennard** et **Fulton**, **Brown**, ont obtenu des mouvements athétoïdes, de l'hypertonie et une diminution des réflexes médullaires, par lésions striatales. Les lésions pallidales (**Morgan**, **Liddel**, **Phillips**) provoquent une hypertonie modérée contralatérales des extenseurs et une hypertonie ipsilatérale des fléchisseurs. La plupart des auteurs ont démontré l'étroite interdépendance qui existe entre le cortex et les ganglions basaux. La formation réticulée dont le

rôle et la signification sont demeurés énigmatiques jusqu'à ces dernières années, constitue un système d'intégration des formes les plus diverses de l'activité nerveuse, depuis la décharge des moto-neurones segmentaires par ses projections descendantes, jusqu'à l'activité corticale par ses projections ascendantes. Le système descendant constitue une projection à action inhibitrice et facilitante, qui exerce un contrôle permanent sur la réactivité des moto-neurones et notamment sur la réactivité tonique et posturale.

Les cas avancés de la maladie de Parkinson présentent une association symptomatologique complexe ; on peut distinguer trois groupes de symptômes :

- 1) les **troubles extra-pyramidaux** : le tremblement postural, la rigidité musculaire, l'acinésie, les troubles de la motilité mimique, volontaire et automatique.
- 2) les **troubles végétatifs** : bouffées de chaleur, sueurs profuses, hyper-sécrétion salivaire et sébacée, hypotension artérielle, atonie intestinale.
- 3) les **troubles hypothalamiques** : perturbation de la régulation thermique, élévation du métabolisme de base, hyperglycémie alimentaire.

Le tremblement est un tremblement de posture active. Les lésions de la substance noire en sont responsables ; nous avons vu qu'elles sont les lésions essentielles de l'affection. Etant donné les connections étroites, existant entre la substance noire et le pallidum, il est évident qu'aussi bien une lésion de l'un ou de l'autre noyau puisse impliquer le même mécanisme. En effet, le tractus qui connecte le pallidum avec la substance noire est formé aussi bien de fibres pallido-nigriques que nigro-pallidales. D'autre part il existe également des fibres efférentes du locus niger vers la formation réticulée de la calotte. Pour **Spatz** et **Hassler** il ne fait pas de doute que la zone riche en mélanine de la substance noire est reliée aux cellules des cornes antérieures et que les groupes cellulaires de cette substance reçoivent également des influx corticaux.

La rigidité musculaire est fréquemment associée au tremblement parkinsonien, mais peut se développer avant ou après ce dernier. Ces deux manifestations peuvent donc exister en tant qu'entité séparée et il faut admettre deux mécanismes différents intéressés dans leur genèse. La rigidité est différente de la spasticité par lésion frontale. Elle comprend aussi bien les muscles fléchisseurs qu'extenseurs, et, à la mobilisation passive, on observe la présence d'une résistance intermittente caractéristique qui peut être sentie sur toute l'étendue du mouvement passif. Elle est myotatique et sous la dépendance des racines postérieures et des terminaisons proprioceptives. Les fibres contractiles des faisceaux musculaires qui sont soumises à une tension uniforme, envoient leur influx à la moelle et à l'organe central et reçoivent de cet organe des influx nerveux. On admet que ce contrôle central relève de l'activité de la substance noire et de la substance réticulée; une lésion à ce niveau aura fatalement pour conséquence une perturbation des réflexes proprioceptifs de la musculature et la substance noire ne pourra plus contrôler avec efficacité les synapses de ces réflexes au niveau médullaire. La disparition du tremblement et de la rigidité après électrocoagulation de l'anse lenticulaire parle en faveur d'une connection étroite pallido-nigrique et nigro-réticulée, l'ensemble de ce système étant lui-même relié au cortex, au thalamus et au cervelet. Dans le Parkinson le mécanisme supprimeur est interrompu au niveau du locus niger.

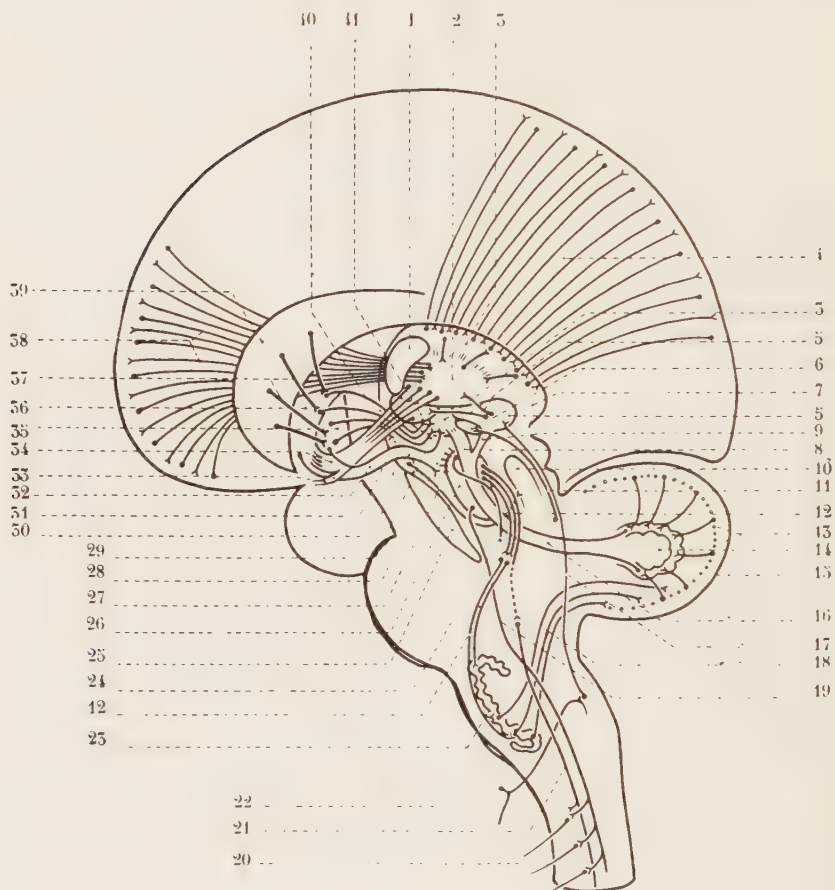
Les neuro-chirurgiens se sont préoccupés depuis quelques années de la thérapeutique chirurgicale du Parkinson. Ils ont récemment orienté cette chirurgie fonctionnelle vers les formations grises sous-corticales et l'utilisation des instruments stéréotaxiques a permis la réalisation de progrès importants. Leur intervention est capitale pour ceux que préoccupe la pathogénie de l'affection. Il paraissait en effet logique de sectionner le principal faisceau effecteur des noyaux gris, l'anse lenticulaire. De nombreux chirurgiens ont pratiqué cette intervention, **Meyers**, **Fenelon** et **Thiebaut**, **Spiegel** et **Wycis**, **Alajouanine** et **Houdart**, avec des résultats immédiats impressionnants sur l'hypertonie et le tremblement, surtout dans les cas de Parkinson unilatéral. **Alajouanine** dé-

clarait dans un symposium à Paris: « Nous avons vu chez nos malades d'une façon spectaculaire, au moment même où on faisait la coagulation de l'anse lenticulaire le tremblement cesser d'un seul coup, sans que le malade ait une paralysie réelle, gardant un état moteur sensiblement normal. »

En ce qui concerne la physiopathologie du tremblement, il est important de citer les travaux récents de **Ward, Mc Culloch et Magoun, Jenkner et Ward** qui ont produit un tremblement postural de type parkinsonien chez le singe par l'électrocoagulation bilatérale d'une zone située à la base du tegmentum qui s'étend du noyau rouge à la partie caudale du pont. L'électrocoagulation est immédiatement suivie d'un tremblement statique de 8 fréquences par seconde, l'animal présentant également de l'amimie et des mouvements involontaires. Ces auteurs admettent que la localisation des lésions ne peut expliquer à elle seule l'apparition du tremblement. Ils formulent l'hypothèse suivante, basée sur la loi de dénervation de **Cannon**, selon laquelle la dénervation centrale s'accompagne d'une hypersensibilité à l'acétylcholine. Les lésions provoquées interrompant les voies extrapyramidales vers la formation réticulée, les neurones déafférentés présentent une hypersensibilité cholinergique.

Les troubles végétatifs et diencephaliques ne relèvent pas des lésions dont nous venons de parler. **Foix** et ses élèves, **Tretiakoff, Goldstein, Lucksch, Spatz** ont montré que les éléments pigmentaires du noyau du vague sont touchés et que l'aspect sécrétoire des noyaux végétatifs du diencephale est plus accentué que normalement. Les troubles végétatifs s'expliquent donc par l'atteinte constante du noyau dorsal du vague. Les troubles hypothalamiques sont secondaires aux altérations des fibres pallido-hypothalamiques ou des noyaux eux-mêmes. Ces fibres établissent, comme nous l'avons vu, une riche connexion entre le pallidum et le noyau ventro-médian de l'hypothalamus.

VOIES MOTRICES D'ORIGINE PALLIDALE



- | | |
|---|--|
| 1. Noyau antérieur de la couche optique | 21. Faisceau réticulo-spinal |
| 2. Noyau médian de la couche optique | 22. Trijumeau |
| 3. Noyau ventral de la couche optique | 23. Olive bulbaire |
| 4. Radiations pariétales de la couche optique | 24. Faisceau rubro-oculo-moteur |
| 5. Centre médian de Luys | 25. Substance noire |
| 6. Noyau arqué de la couche optique | 26. Noyau rouge |
| 7. Pulvinar | 27. Faisceau Luyso-tegmental |
| 8. Fibres du pédoncule cérébelleux supérieur | 28. Noyau prétrubral |
| 9. Fibres du pédoncule cérébelleux supérieur | 29-30. Champs H 1 H 2 |
| 10. Noyau tegmental mésencéphalique | 31. Corps de Luys |
| 11. Tectum | 32. Anse lenticulaire |
| 12. Fibre rubro-réticulo-olivaire | 33. |
| 13. Cellule de Purkinje | 34. |
| 14. Noyau dentelé | 35. Segment interne du globus pallidus |
| 15. Moléculaire du cervelet | 36. |
| 16. Pédoncule cérébelleux supérieur | 37. Segment externe du globus pallidus |
| 17. Voies trigéminales | 38. Radiations fronto-talamiques |
| 18. Voies olivo-cérébelleuses | 39. Putamen |
| 19. Faisceau rubro-spinal | 40. Faisceau lenticulaire |
| 20. Nerf moteur | |

LES MÉDICAMENTS ANTIPARKINSONIENS

Méthodes d'exploration pharmacodynamique

La thérapeutique classique inaugurée par Charcot s'est adressée aux alcaloïdes des solanées et aux diverses drogues qui contenaient ces alcaloïdes, atropine, scopolamine, hyosciamine.

La thérapeutique antiparkinsonienne actuelle utilise surtout des produits synthétiques que l'on peut classer en deux groupes principaux :

a) *Ceux dérivés des antibistaminiques :*

diéthazine (diparcol)
prométhasine (phenergan)
profénamine (parsidol)
diphénhydramine (bénadryl)
etc., etc.

b) *Ceux dérivés du groupe des antispasmodiques :*

caramiphène (parpanit)
trihexyphénidyle (artane)

Notre étude portera sur neuf médicaments :

Atropine, scopolamine, parpanit, parsidol, diparcol, artane, arturban, akineton, disipal.

I. Etudes expérimentales pharmaco-dynamiques par la méthode neuro-physiologique

Nous aborderons l'étude pharmaco-dynamique des médicaments antiparkinsoniens par une revue des diverses expériences neuro-physiologiques réalisées chez l'animal, tendant à provoquer un tremblement de type parkinsonien et au cours desquelles ces médicaments ont été utilisés pour inhiber le tremblement. Cette revue sera suivie de l'analyse des tests trémorigènes chimiques, par la nicotine (Bovet et Longo) et la trémorine (Everett).

A la suite des travaux de Ward, Mc Culloch et Magoun, Jenner et Ward ont provoqué chez 18 singes par la stimulation électrique de la formation réticulée mésencéphalique comprise entre le noyau rouge et le noyau de la sixième paire, un tremblement parkinsonien en tous points superposable à celui que l'on rencontre chez l'homme au cours de la maladie de Parkinson. Cette expérience a permis de reproduire de façon excellente et constante un tremblement statique, qui se prêtait bien à l'étude de l'efficacité des substances antiparkinsoniennes. Au cours de cette étude, les auteurs ont déterminé les doses minimales en mgr./kg. injectées par voies intraveineuses capables de faire disparaître le tremblement. Les auteurs ont obtenu les résultats suivants pour les quatre substances que nous mentionnons :

Substances	Dose mgr./kg. i. v.	Disparition du tremblement
Diparcol	4,6	15 minutes
Scopolamine	0,2	2 minutes
Atropine	2 mgr./kg.	5 minutes
Amyl nitrite	inhal. 1'	16 minutes

Dix autres préparations anticholinergiques ont été également étudiées, mais leur effet sur le tremblement fut faible pour trois d'entre elles et nul pour les autres. Ces auteurs n'auraient pas constaté de rela-

tions entre l'effet inhibiteur du tremblement obtenu par la stimulation de la réticulée et les pouvoirs anticholinergiques, antihistaminiques et papavériniques de ces différentes substances. Retenons de ce travail que le tremblement obtenu par cette méthode expérimentale peut être diminué ou aboli par l'injection intraveineuse de substances dont les actions antiparkinsoniennes sont bien connues en clinique.

Vernon, G. Vernier et **K. R. Unna** ont également observé un tremblement postural après lésions bilatérales par méthode stéréotaxique, au niveau de la formation réticulée mésencéphalique. Ils ont étudié sur ce tremblement les effets de l'atropine, scopolamine, caramiphène, trihexyphenidyl, pentobarbital, diphenhydramine. La scopolamine est la substance la plus active, dix fois plus puissante que l'atropine, suivent ensuite dans l'ordre le trihexyphenidyl (artane), le caramiphène (parpanit), le pentobarbital et la diphenhydramine (benadryl). Par contre l'ésérine, l'amphétamine, le pentylenetetrazol augmentent le tremblement. Ces auteurs admettent le point d'impact central de ces diverses substances et rejettent la possibilité d'une action périphérique au niveau de la jonction neuromusculaire. Le rôle de la cholinergie centrale est évident et les substances anticholinergiques diminuent ou suppriment le tremblement alors que les cholinergiques l'augmentent.

Les travaux de **Ward** et ses coll., de **Peterson** et coll., de **Vernier** et **Unna**, de **Jenkner** et **Ward** parlent en faveur de l'action spécifique dépressive sur la formation réticulée.

Rinaldi et **Himwich** ont étudié l'effet des médicaments antiparkinsoniens sur l'activité électrique cérébrale et sur l'excitabilité de la formation réticulée mésencéphalique. Ils ont démontré que la médication antiparkinsonienne exerce une action dépressive sur le mécanisme d'activation du tronc cérébral. Si l'on admet que les symptômes parkinsoniens peuvent être dûs à une suractivité de la formation réticulée libérée du contrôle extrapyramidal, on comprend que c'est à ce niveau, que doit agir la médication suppressive en s'adressant au mécanisme cholinergique local. Au cours de leurs expériences, les auteurs ont pu vérifier que l'atropine à la dose de 1 à 10 mgr./kg. inhibait totalement les réponses

par stimulation électrique de la formation réticulée. L'artane, le parpanite, le benadryl exercent également une action inhibitrice marquée. Par contre, la nicotine, l'amphétamine, le diisopropyl-fluoro-phosphate excitent le mécanisme d'activation du tronc cérébral.

II. Etude pharmacodynamique de la médication antiparkinsonienne par les tests chimiques

a) *Test à la nicotine de Bovet et Longo 1950*

Bovet et Longo ont injecté par voie intraveineuse au lapin une solution de bitartrate de nicotine, 1 mgr./kg. et ont observé dans 80 % des cas, de la salivation, de la dyspnée et un tremblement caractéristique des membres. Le tremblement de la patte postérieure a été enregistré. Utilisant cette méthode, les auteurs ont contrôlé les effets sur le tremblement nicotinique, du parpanite, du diparcol et de l'artane. Les divers médicaments utilisés agissent sur le tremblement, excepté l'atropine qui n'a aucun effet. La nicotine a une action stimulante sur les synapses des ganglions sympathiques et para-sympathiques mais également sur le système nerveux central. **Rinaldi et Himwich** ont montré qu'à la dose de 0,1 à 0,2 mgr./kg. par voie intraveineuse, la nicotine excite fortement le mécanisme d'activation de la formation réticulée et provoque immédiatement un rythme d'alerte à l'électro-encéphalogramme. Cette action est associée à des crises convulsives et du tremblement. Fait important à signaler, l'atropine n'a aucune influence sur l'activité électrique et sur le tremblement. Il est particulièrement intéressant de signaler cette action stimulante de la nicotine sur le système réticulé mésencéphalique qui, comme la stimulation électrique, provoque un tremblement sensible à l'action des médicaments antiparkinsoniens.

b) *Test à la trémorine d'Everett*

En 1956, **Everett** et ses collaborateurs ont introduit dans l'expérimentation pharmaco-dynamique de la médication antiparkinsonienne une nouvelle substance, le 1-4-dipyrolidino-2-butyne, qu'ils ont appelée

trémorine. Cette substance injectée à la souris à la dose de 20 mgr. kg., produit un profond tremblement de la tête et des membres, de la salivation, du myosis, des diarrhées et de la bradycardie. Elle peut être administrée par voie buccale, intrapéritonéale ou sous-cutanée. Le tremblement apparaît en 15 à 30 minutes après l'injection et dure de 3 à 4 heures. Seuls les médicaments antiparkinsoniens sont capables d'annuler les effets trémoriniques. Le test à la trémorine est donc plus spécifique que celui à la nicotine. Le point d'impact de cette substance n'a pas encore été étudié. La trémorine provoque le tremblement même chez les animaux décérébrés et décérébellés. Il est fort possible que la trémorine agisse aussi sur le système réticulé mésencéphalique. Et si nous admettons son action sur ce système, on comprend qu'elle puisse agir également sur l'animal décérébré.

A l'Institut de thérapeutique expérimentale de la Faculté de Médecine de Genève, le Professeur Frommel a réalisé une importante étude expérimentale avec cette substance.

Technique expérimentale

L'animal utilisé est la souris. On injecte par voie sous-cutanée 20 mgr. de trémorine, on observe l'animal et note l'apparition et l'intensité des symptômes. L'observation visuelle est complétée par l'enregistrement électrographique du tremblement, au moyen d'une méthode nouvelle dite de transmission pneumoélectrique. L'appareil consiste en une capsule de Marey de 7 cm. de diamètre, tendue d'une lame de caoutchouc très fine, sur laquelle repose la souris. Cette capsule est reliée par un tuyau de caoutchouc de 2,5 mm. de lumière à un relai de quartz qui transmet les impulsions à un polivysso-Sanborn. Grâce à cette méthode, l'analyse cinétique du tremblement de la souris trémorinée, a été réalisée. Une demi-heure environ après l'injection, la souris commence à trembler, à présenter de la rigidité musculaire, de la salivation et lacrymation. L'analyse des tracés pneumoélectriques révèle la présence d'oscillations fusionnées ou isolées par un court intervalle isoélectrique, traduisant des phases de rigidité musculaire.

Frommel et Fleury ont étudié par cette méthode le tremblement trémorinique chez l'animal à qui on administrait simultanément par voie buccale une médication anti-parkinsonienne. Les auteurs ont établi pour les différents médicaments utilisés en clinique l'effet antitrémorinique maximal. Le résultat de cette étude figurera dans un tableau ci-après.

Frommel admettait que l'action de la trémorine ne pouvait se superposer à celui de la maladie de Parkinson, comme ses effets se retrouvaient chez l'animal décérébré. Par contre, si nous admettons que la trémorine agit sur le système réticulé mésentencéphalique, cela s'explique bien, car chez l'animal décérébré ce système est conservé. Nous admettons donc, à titre d'hypothèse qui demandera une vérification neuro-physiologique, que l'action trémorinique rejoint le mécanisme de la stimulation réticulée par d'autres méthodes chimiques ou électriques.

Il est important en premier lieu de préciser la pharmacologie de la trémorine. Cette substance est avant tout cholinergique. Nous avons d'abord pratiqué un premier examen de la trémorine par la méthode des organes détachés vivants. La solution 10^{-4} de trémorine n'inhibe que le 28 % de la contraction de l'ileum par la stimulation acétylcholinique; l'effet histaminique n'est influencé à 95 % que par une solution de 10^{-4} . Son action papavérinique est également faible et la solution 10^{-4} n'inhibe que 50 % de l'action du chlorure de baryum. Nous verrons plus tard les effets des substances-étalons, l'atropine, le phenergan et la papavérine. La trémorine a donc des effets anticholinergique, antihistaminique et papavérinique très faibles. L'étude expérimentale chez la souris a par contre mis en évidence son action cholinergique intense.

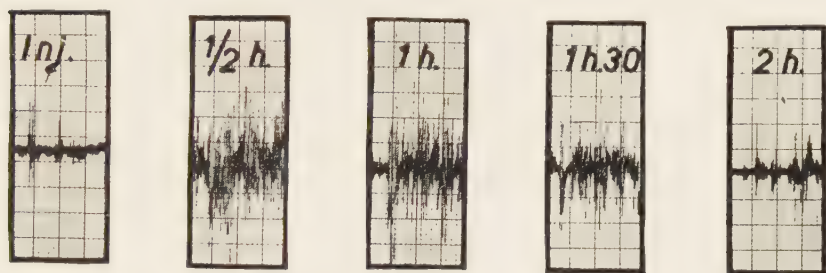
Action des substances cholinergiques, prostigmine, mecholyl, doryl, sur le tremblement trémorinique

1. Prostigmine

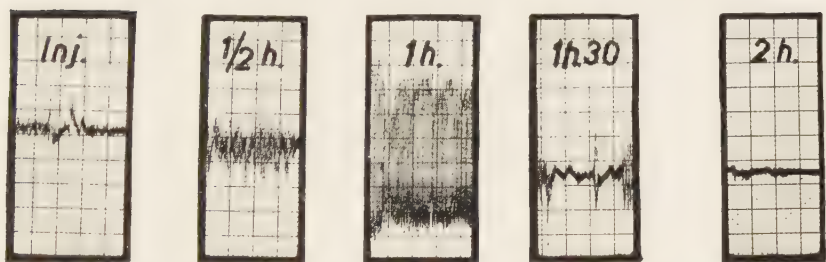
Les souris reçoivent 20 mgr./kg. de trémorine et simultanément 100 gamma kg. de prostigmine par voie sous-cutanée. L'étude des tracés électropneumographiques met en évidence l'exagération du tremblement,

particulièrement marqué une heure après l'injection. La prostigmine, substance anticholinestérasique, augmente donc de façon spectaculaire le tremblement trémorinique. (fig. 1).

Trémorine 20 mgr./kg. s. c.



Trémorine 20 mgr./kg. s. c. + Prostigmine 100 γ/kg. s. c.



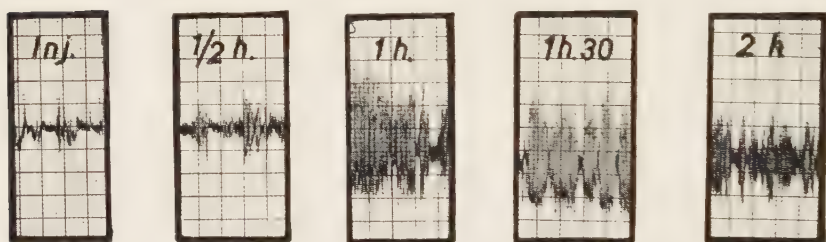
(Fig. 1)

La prostigmine injectée seule à raison de 200 gamma/kg., par voie sous-cutanée, détermine l'apparition rapide d'un tremblement fasciculaire généralisé différent du tremblement trémorinique. Aux doses de 100 gamma et de 50 gamma/kg. le tremblement est du même type mais beaucoup moins accusé. Nous nous étions en effet posé la question, de savoir si l'hypercholinergie interne due à l'action de la prostigmine, pouvait à elle seule provoquer des manifestations de type trémorinique. Mais la prostigmine provoque des fasciculations musculaires essentielle-

ment différentes du tremblement trémorinique. Cette constatation est d'autant plus intéressante que **Vernier** et **Unna** ont montré que l'ésérine, l'amphétamine, la nicotine, accentuent le tremblement obtenu par lésion électrolytique de la formation réticulée mésencéphalique, mais que par contre la prostigmine, même à forte dose en est totalement incapable. A notre avis, la potentialisation de la trémorine doit être considérée comme un phénomène additif, l'action trémorinique s'ajoutant à l'effet fasciculaire de la prostigmine. Ces faits nous entraînent donc à admettre un point d'impact différent pour la trémorine et la prostigmine.

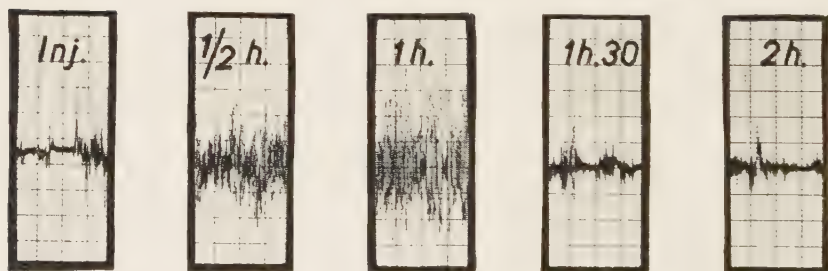
Autres faits également intéressants, l'atropine, à la dose de 10 mgr. kg. par voie buccale, contrôle totalement le tremblement trémorinique. Cette même substance par contre, même à la dose de 20 mgr. kg. est incapable de neutraliser le tremblement prostigminique.

Trémorine 20 mgr./kg. s. c. + Doryl 25 mgr./kg. s. c.



(Fig. 2)

Trémorine 20 mgr./kg. s. c. - Mecholyl 20 mgr. kg. s. c.



(Fig. 3)

2. *Doryl*

L'injection de 25 gamma/kg. de doryl par voie sous-cutanée a les mêmes effets que l'injection de prostigmine sur l'animal trémoriné : (Fig. 2)

- a) Exagération du tremblement trémorinique
- b) Apparition de fasciculations musculaires
- c) Accentuation des fasciculations par l'injection de 20 mgr./kg. de sulfate d'atropine.

Le doryl s'apparente ainsi à la prostigmine par son effet fasciculaire atropino-résistant et l'aggravation du syndrome trémorinique.

3. *Mécholyl*

L'injection simultanée de 20 mgr./kg. de mécholyl par voie sous-cutanée exagère également les effets de la trémorine. (Fig. 3)

Nous avons d'abord admis que la trémorine exerçait une action cholinergique périphérique, puisque les symptômes provoqués se superposaient partiellement à ceux d'une hypercholinergie, et étaient annulés par l'atropine. Nous avons été frappés par le fait que la cholinergie prostigminique et dorylique ne donnaient pas les mêmes symptômes trémulants que la trémorine ; que ces symptômes n'étaient pas neutralisés par l'action atropinique. Force nous est donc de considérer l'effet trémorinique sous un angle différent, non plus périphérique, et d'admettre que cette substance active chez l'animal décérébré, a un point d'impact central au niveau des synapses inférieurs des voies extrapyramidales. Il nous faut en effet tenir largement compte des faits expérimentaux de Ward, Mc Culloch et Magoun, Peterson et coll., Jenkner et Ward, Folkerts et Spiegel.

On ne peut toutefois oublier la localisation des lésions déterminantes de l'affection, où le système extrapyramidal n'est pas le seul à jouer un rôle. Le système vagal est également impliqué. Les troubles cholinergiques jouent un rôle important sur la scène du tableau clinique, et le

thérapeute est frappé par l'efficacité de la médication parkinsonienne sur ce groupe de symptômes. En clinique, les effets anticholinergiques sont quelquefois plus impressionnants que les effets antitremulants.

Frommiel s'est également interrogé sur le rôle et l'importance des manifestations histaminiques. Il avait admis que les lésions nerveuses, comme tout traumatisme cellulaire pouvaient libérer localement de l'histamine qui exercerait un effet direct sur les centres neuro-vegetatifs au cours de l'évolution dégénérative. On sait d'autre part qu'un bon nombre d'antiparkinsoniens sont des dérivés du groupe des substances antihistaminiques. Vernier et Unna ont également démontré que le benadryl était actif contre le tremblement obtenu par lésions reticulées.

Nous avons étudié l'action de la prométhazine (phénergan) sur la souris tremorinée. L'injection de 5 mgr. kg. par voie sous-cutanée, protège presque complètement contre le tremblement sans que la dose utilisée ait un effet dormitif.

Nous avons également exploré l'importance de l'effet papaverinique sur la tremorine. En thérapeutique clinique, la papaverine échoue et ne modifie guère la rigidité musculaire et le tremblement. L'injection sous-cutanée à la souris tremorinée de 100 mgr. kg. de papaverine ne modifie pas le tremblement ni l'état de soudure musculaire. Ce fait confirme donc l'expérience clinique.

III. Les effets de la médication antiparkinsonienne

a) *Les effets antitremoriniques*

A l'Institut de thérapeutique de l'Université de Genève, la méthode d'Everett a été largement utilisée. Dans le chapitre précédent nous en avons décrit l'application originale par le Professeur Frommiel et ses collaborateurs, avec enregistrement graphique du tremblement par transmission pneumoélectrique. L'analyse cinétique du comportement de la

souris a été réalisée après injection de 20 mgr./kg. sous-cutanée de trémorine, avant et après administration *per os* de la médication anti-parkinsonienne. Cette analyse a été réalisée également chez l'animal qui ne reçoit que la médication seule, aux doses antitrémoriniques. La dose subliminale, capable d'annuler l'effet trémorinique a d'abord été déterminée. Puis, pour chaque médicament, l'effet antitrémorinique maximal a été enregistré électrographiquement. Les doses efficaces ont été ensuite administrées à l'animal non trémoriné et leurs effets analysés par l'observation et la méthode graphique. Nous ne reproduirons pas dans notre travail les tracés enregistrés au cours de ces expériences. Le lecteur qui s'y intéresse les trouvera dans la publication du Professeur **Frommel** et du Dr **Fleury** qui paraîtra prochainement dans la *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. Nous nous contenterons de donner ici une brève analyse des résultats.

1. *Sulfate d'atropine*

Le tremblement trémorinique est neutralisé chez la souris par l'administration de 10 mgr./kg. *per os* de sulfate d'atropine. Cette dose agit également sur la rigidité musculaire et l'hypersalivation. La même dose administrée à la souris non trémorinée provoque une agitation motrice. Cette constatation expérimentale explique le fait que la souris trémorinée traitée par l'atropine ne tremble plus mais présente un certain degré d'agitation.

2. *Chlorhydrate de scopolamine*

La dose *per os* anti-trémorinique est de 5 mgr./kg. Cette dose, administrée à la souris qui n'a pas reçu de trémorine, entraîne une plégie motrice.

3. *Artane*

La dose efficace *per os*, capable d'inhiber les effets trémoriniques est de 5 mgr./kg. Cette même dose administrée *per os* à l'animal normal, a un faible pouvoir excitant.

4. *Aturbane*

La dose efficace antitrémorinique est de 10 mgr./kg. *per os*. Cette dose *per os* provoque chez la souris normale rapidement une agitation motrice marquée.

5. *Akineton*

15 mgr./kg. *per os* sont efficaces contre le tremblement trémorinique. Cette dose provoque chez l'animal normal une agitation qui disparaît au bout d'une demi-heure.

6. *Disipal*

Les effets de l'injection sous-cutanée de 20 mgr./kg. de trémorine sont inhibés par l'administration de 15 mgr. kg. *per os* de cette substance. Chez la souris non trémorinée l'ingestion de cette dose n'a aucun effet.

7. *Diparcol*

La dose subliminale capable de faire disparaître le syndrome trémorinique est de 50 mgr./kg. *per os*. Cette dose administrée seule à la souris détermine une motilité accrue.

8. *Parpanit*

Le syndrome trémorinique est neutralisé par 25 mgr./kg. *per os* de cette substance. Cette dose administrée à la souris normale provoque une agitation qui dure plusieurs heures.

9. *Parsidol*

La dose *per os* qui inhibe les effets trémoriniques est de 25 mgr./kg. Cette substance administrée à la souris et à cette dose provoque une agitation motrice marquée.

b) *Marge de sécurité de la médication antiparkinsonienne chez la souris*

Le rapport DL 50 du médicament antiparkinsonien et de la DE 90-100 % nous donne la marge de sécurité. Le tableau suivant met en évidence les différents résultats des expériences précédentes et permet la comparaison des doses efficaces, de la marge de sécurité de ces différents médicaments, envers le syndrome trémorinique chez la souris injectée de 20 mgr./kg. par voie sous-cutanée de trémorine.

Substance	Effet antitrémorinique mgr./kg. p. o.	DL 50 mgr./kg. p. o.	Index de sécurité
Atropine	10	1050	105
Scopolamine	5	1275	255
Artane	5	365	73
Aturbane	10	1200	120
Akineton	20	545	27,5
Parsidol	20	650	32
Parpanit	25	450	18
Diparcol	50	450	9

Ce tableau montre qu'il existe deux classes de médicaments. La première groupe la scopolamine, l'artane, l'atropine, l'aturbane, caractérisée par une efficacité antitrémorinique de 5 à 15 mgr./kg. et une large marge de sécurité, avec un index de 255 à 73. La seconde jouit d'une action antitrémorinique moindre allant de 20 à 50 mgr./kg. et d'une marge de sécurité plus étroite avec des index de sécurité de 32 à 9 ; cette deuxième classe groupe le parsidol, l'akineton, le parpanit et le diparcol.

Mais il est bien entendu que l'œuvre du pharmacologue doit être parfaite par celle du clinicien et la classification que nous venons de considérer n'est pleinement valable qu'à la lumière de la confrontation clinique.

c) *Effets anticholinergiques, antihistaminiques et papavériniques de la médication anti-parkinsonienne*

La puissance anticholinergique, antihistaminique et papavérinique d'une substance est mesurée sur l'iléon détaché du cobaye à température constante. L'expérimentateur détermine d'abord la concentration optimale d'acétylcholine, d'histamine et de chlorure de barium, capable de produire une contraction constante et de hauteur différentielle suffisante de l'iléon du cobaye. Il calcule ensuite le % d'inhibition de la contraction sous l'influence de dilutions décroissantes des substances antiparkinsoniennes.

Nous donnons ici un bref aperçu de cette technique qui demande de la part de l'expérimentateur une grande précision et un patient entraînement.

Technique

L'ileum d'un cobaye est prélevé et conservé dans une solution thyrode. Un segment de cet ileum de 2 à 3 cm. de longueur est fixé dans la chambre dite musculaire de l'appareil, l'extrémité supérieure attachée au levier inscripteur et l'extrémité inférieure à un crochet fixe. La chambre musculaire est remplie de solution thyrode et une à deux bulles d'air par seconde la traverse constamment. Cette chambre est placée dans un réservoir d'eau maintenu à température constante de 35 à 38°, et en communication avec un réservoir de solution fraîche de thyrode, ce qui permet le renouvellement fréquent de la solution thyrode de la chambre. Des solutions stimulantes, acétylcholine, histamine et chlorure de barium sont diluées dans cette solution. Les diverses solutions des substances à examiner, sont préparées avec précision par la méthode volumétrique pour des concentrations allant de 10^{-3} à 10^{-12} . La solution stimulante est injectée dans la chambre musculaire au moyen d'une seringue à tuberculine. La contraction musculaire est inscrite sur le tambour et doit donner une réponse constante d'au moins trois centimètres de hauteur. On procède ensuite au contrôle de la substance à examiner. Au moyen de la seringue à tuberculine, cette substance est

injectée dans la chambre musculaire, puis on attend 3 minutes et on réinjecte une des solutions stimulantes. La contraction est enregistrée. Après chaque contraction le muscle est lavé par la solution de thyrode du réservoir. Cette opération est répétée jusqu'à inhibition de l'action de la substance stimulante. L'enregistrement graphique porte les mentions précises des solutions et substances utilisées. Cet enregistrement graphique permet la mesure exacte de la hauteur de la contraction dans les diverses conditions de l'expérience et le calcul en % de l'inhibition ou de l'activation pour une substance donnée.

Résultats

Médicaments	Acétylcholine		Histamine		Chlorure Barium	
	conc. mg./ml.	%	conc. mg./ml.	%	conc. mg./ml.	%
Atropine	2×10^{-3}	100	10^{-6}	100	10^{-4}	61
	10^{-8}	96	5×10^{-7}	97	10^{-5}	38
	10^{-9}	55	10^{-7}	84	10^{-6}	26
	10^{-10}	30	10^{-8}	52	10^{-8}	26
	10^{-11}	17	10^{-9}	59	10^{-9}	10
			10^{-10}	13		
Scopolamine	5×10^{-8}	100	10^{-4}	37	10^{-4}	38
	5×10^{-8}	97	10^{-6}	4	10^{-6}	7
	10^{-8}	85	10^{-8}	2	10^{-8}	8
	10^{-9}	70				
	10^{-10}	56				
	10^{-11}	12				
Diparcol (diéthazine)	2×10^{-7}	100	5×10^{-7}	100	10^{-5}	100
	10^{-7}	94	2×10^{-7}	98	5×10^{-6}	88
	10^{-8}	39	10^{-8}	58	10^{-6}	76
	10^{-9}	19	10^{-9}	35	10^{-7}	22
	10^{-10}	20	10^{-10}	24	10^{-8}	5
Parpanit (caramiphène)	10^{-6}	100	2×10^{-6}	100	5×10^{-5}	100
	5×10^{-7}	97	10^{-6}	93	2×10^{-5}	90
	10^{-7}	80	10^{-7}	58	10^{-5}	68
	10^{-8}	34	10^{-8}	24	10^{-6}	25
	10^{-9}	27	10^{-9}	21	10^{-7}	16
	10^{-10}	13				

Résultats (suite)

Médicaments	Acétylcholine		Histamine		Chlorure Barium	
	conc. mg./ml.	%	conc. mg./ml.	%	conc. mg./ml.	%
Artane	10^{-7}	100	10^{-2}	100	10^{-5}	100
	2×10^{-8}	89	5×10^{-7}	95	5×10^{-6}	87
	10^{-8}	69	10^{-8}	57	10^{-6}	59
	10^{-9}	52	10^{-7}	80	10^{-7}	39
	10^{-10}	12	10^{-9}	18	10^{-8}	12
Akineton	2×10^{-7}	100	10^{-4}	100	10^{-4}	100
	10^{-7}	90	5×10^{-5}	98	5×10^{-5}	89
	5×10^{-8}	75	10^{-5}	84	10^{-5}	59
	10^{-8}	74	10^{-6}	48	10^{-6}	14
	10^{-9}	35	10^{-7}	20	10^{-7}	1
	10^{-10}	8	10^{-8}	1		
Disipal	10^{-8}	100	2×10^{-6}	100	5×10^{-6}	100
	5×10^{-7}	85	10^{-6}	97	2×10^{-6}	87
	10^{-7}	79	10^{-7}	50	10^{-6}	79
	10^{-8}	30	10^{-8}	13	10^{-7}	31
	10^{-9}	13			10^{-5}	0
Aturban	5×10^{-7}	100	10^{-4}	22	2×10^{-5}	100
	2×10^{-7}	99	10^{-5}	12	10^{-5}	89
	10^{-7}	82	10^{-6}	9	10^{-6}	20
	5×10^{-8}	41	10^{-7}	8	10^{-7}	3
	10^{-8}	6	10^{-8}	0		
Parsidol	5×10^{-7}	100	10^{-6}	100	10^{-5}	100
	2×10^{-7}	95	5×10^{-7}	87	2×10^{-6}	91
	10^{-7}	72	10^{-7}	59	10^{-6}	55
	10^{-8}	29				

Dans les tableaux précédents figurent les résultats intégraux des nombreuses expériences sur l'iléon détaché du cobaye.

Ces résultats ont permis l'établissement du tableau suivant qui nous donne la concentration de la médication antiparkinsonienne pour un effet inhibiteur de 95 %. Chacune de ces valeurs est obtenue par voie graphique, semi-logarithmique, en portant en ordonnées les % d'inhibition et en abscisse les logarithmes de concentration, chaque droite étant constituée par trois à quatre points, eux-mêmes moyenne d'au moins trois à quatre expériences.

Puissance anticholinergique, antihistaminique et papaverinique de la médication antiparkinsonienne, déterminée sur l'iléon détaché du cobaye et comparé à la puissance des substances témoins, atropine, phenergan et papaverine, pour un effet inhibiteur de 95 %

Substance	Acétylcholine Effet inhibiteur 95% — conc. sol.	Histamine Effet inhibiteur 95% — conc. sol.	BaCl ₂ Effet inhibiteur 95% — conc. sol.
Atropine	$2 \cdot 10^{-8}$		
Phenergan		$2 \cdot 10^{-12}$	
Papaverine			10^{-5}
Atropine	$2 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-7}$	10^{-4}
Scopolamine	10^{-8}	10^{-4}	10^{-4}
Artane	$5 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-7}$	10^{-5}
Aturbane	$5 \cdot 10^{-7}$	10^{-4}	$2 \cdot 10^{-5}$
Akineton	10^{-7}	$2 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}
Parsidol	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-6}$
Diparcol	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-6}$
Parpanite	$5 \cdot 10^{-7}$	10^{-6}	$5 \cdot 10^{-5}$
Disipal	10^{-6}	10^{-6}	$5 \cdot 10^{-6}$

Les tableaux graphiques montrent la puissance anticholinergique, antihistaminique et papavérinique des différents médicaments, avec effets inhibiteurs à 50 et 95 % en fonction de la concentration des différentes solutions utilisées. Ils mettent clairement en évidence pour les mêmes effets inhibiteurs le rapport des différentes concentrations des médicaments et des substances témoins.

Tableau graphique de la puissance anticholinergique

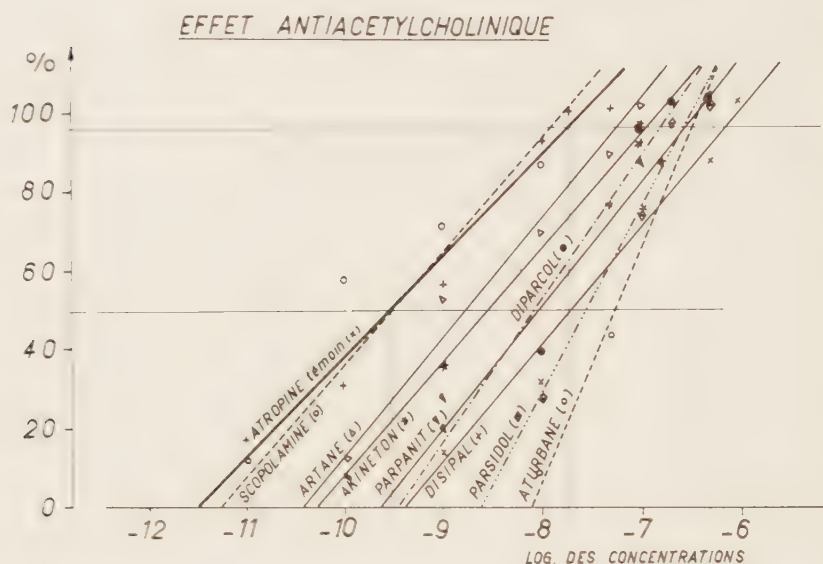


Tableau graphique de la puissance antihistaminique
Médicaments antiparkinsoniens et substance témoin Phenergan

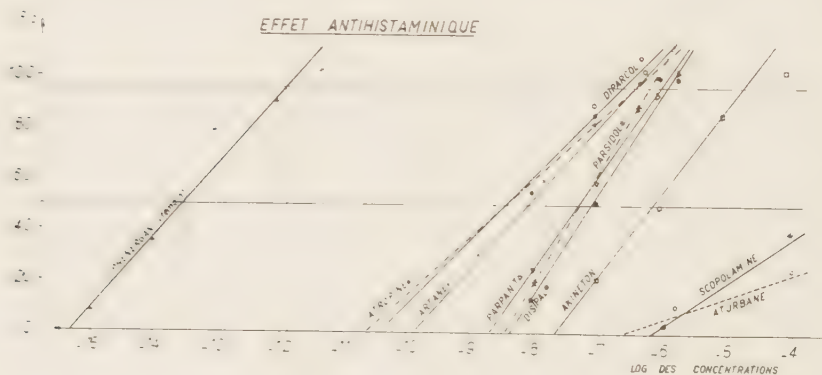
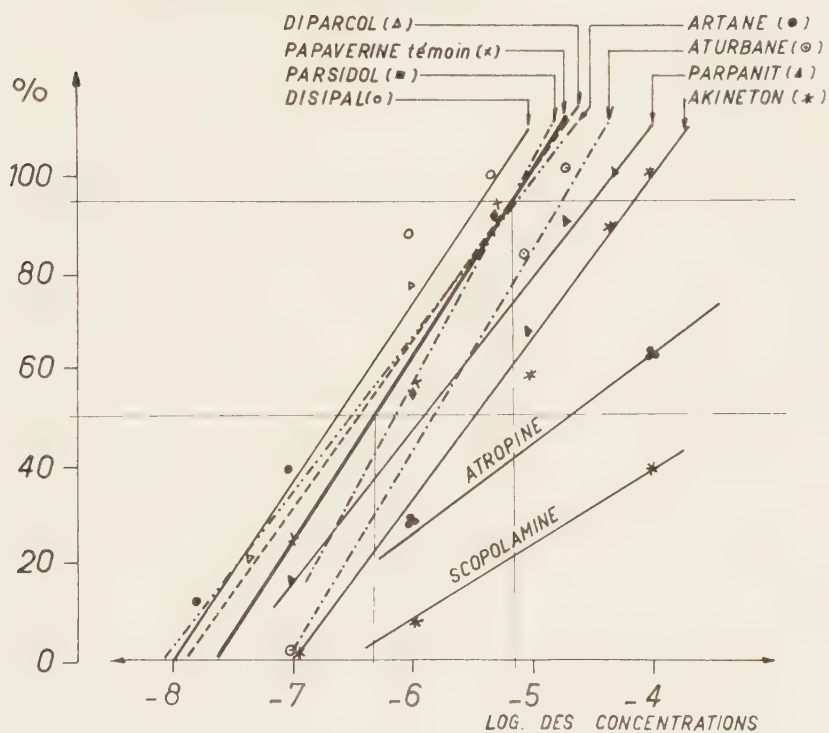


Tableau graphique de la puissance papavérinique

Médicaments antiparkinsoniens et substance témoin papavérinique

EFFET ANTISPASMODIQUE



Dans le tableau suivant la puissance anticholinergique, antihistaminique et papavérinique des différentes substances est exprimée en $^{\circ}$ de la puissance anticholinergique de l'atropine, de la puissance antihistaminique du phénergan et de la puissance antispasmodique de la papavérine. Cette puissance est évaluée à 100 pour l'atropine, à 100 millions pour le phénergan et à 100 pour la papavérine.

Substance	P. anticholin.		P. antihistam.		P. papaverin.	
	50 $^{\circ}$	100 $^{\circ}$	50 $^{\circ}$	100 $^{\circ}$	50 $^{\circ}$	100 $^{\circ}$
Atropine	100	100				
Phénergan			100.000.000			
Papavérine					100	100
Atropine	100	100	1000	400	2,5	10
Scopolamine	100	200	0,05	2	0,5	10
Artane	10	40	500	400	250	100
Akineton	10	20	5	10	10	10
Diparcol	2	10	1000	1000	100	200
Parsidol	1	10	1	200	100	200
Parpanite	2	4	100	200	50	20
Aturbane	0,4	4	0,05	2	25	50
Disipal	1	2	50	200	250	200

L'analyse des résultats expérimentaux incite à des conclusions qu'il est indispensable de discuter.

**I. Tous les médicaments antiparkinsoniens
soumis aux expériences de l'ileum détaché du cobaye
ont une certaine puissance anticholinergique,
antihistaminique et papavérinique**

A la lumière des résultats expérimentaux, considérons l'importance respective de ces trois facteurs.

1) *Effets antihistaminiques*

L'administration à la souris par voie buccale de 5 mgr./kg. de phénergan neutralise l'effet de l'injection de 20 mgr./kg. de trémorine. Les doses de 1 à 2 mgr./kg. ne sont plus efficaces à 100 % contre la trémorine. Mais le phénergan est une substance à très grande puissance antihistaminique et à l'épreuve de l'ileum détaché, la solution 2.10-¹² a un effet inhibiteur 95 % sur l'action histaminique. L'examen des différents tableaux précédents montre clairement la faible action antihistaminique de la médication antiparkinsonienne. Il y a en effet une très grande différence entre la puissance anticholinergique et la puissance antihistaminique.

Comparons d'abord les effets antihistaminiques du phénergan avec ceux des médicaments antiparkinsoniens. Pour des raisons de clarté de calcul, nous avons évalué la puissance antihistaminique du phénergan à 100 millions. En haut de l'échelle de puissance des différents médicaments figurent l'atropine et le diparcol, dont l'effet inhibiteur 50 % se chiffre à 1000. La puissance antihistaminique de ces deux médicaments est donc 100.000 fois plus faible que celle du phénergan. L'atropine et le diparcol, par contre, ont des effets antitrémoriniques de puissances différentes, 10 et 50 mgr., et cependant les mêmes faibles effets antihistaminiques. Nous devons par conséquent admettre que la composante antihistaminique est pratiquement exclue de l'effet antitrémorinique. La puissance antihistaminique se situe à un niveau beaucoup plus bas pour les autres substances antiparkinsoniennes et l'écart devient plus considérable si nous considérons les chiffres indiquant la puissance antihista-

minique des autres médicaments antiparkinsoniens. L'aturbane par exemple, à un effet inhibiteur de 50 %, a une puissance histaminique 2 milliards de fois plus faible que le phénergan. Prenons par exemple également les rapports du phénergan et de l'artane. 5 mgr. par kg. *per os* de chacune de ces deux substances neutralisent l'effet de l'injection de 20 mgr./kg. de trémorine chez la souris. Cependant leur puissance antihistaminique est très différente, puisque pour un effet inhibiteur de 50 %, la cote est de 100 millions pour le phénergan et seulement de 500 pour l'artane, ce qui nous donne une relation de puissance de 1 à 200.000. Ce rapport dit clairement que le facteur antihistaminique ne joue aucun rôle significatif dans l'activité antitrémorinique, par extension antiparkinsonienne, de ce groupe de médicaments. L'analyse des autres résultats permet de faire les mêmes déductions pour les différentes substances étudiées.

Ces résultats montrent que si le phenergan jouit de propriétés antitrémoriniques et antihistaminiques très marquées, il en est loin d'être de même pour les médicaments antiparkinsoniens. On ne peut, il est vrai, exclure la médiation active histaminique, au cours d'aggravation brusque de la maladie de parkinson, (nous pensons à la forme apoplectique de F. H. Lévy), par effraction tissulaire de l'amine. Mais on peut affirmer en conclusion que l'effet antihistaminique ne joue pas de rôle dans la puissance antitrémorinique et antiparkinsonienne, des substances que nous avons étudiées et qui sont utilisées dans le traitement clinique de l'affection.

2) *Effets papaveriniques*

L'examen à l'ileum détaché du cobaye montre que tous les médicaments antiparkinsoniens jouissent de propriétés papavériniques.

Plusieurs faits toutefois plaident contre la participation déterminante de l'effet papavérinique à la puissance antitrémorinique de la médication antiparkinsonienne.

- a) La papavérine n'est pas efficace en clinique contre le tremblement et la rigidité musculaire du parkinsonien.
- b) La papavérine, même à la dose de 100 mgr./kg. par voie sous-cutanée, est incapable d'influencer le syndrome trémorinique chez la souris.
- c) D'autre part la papavérine a un point d'impact périphérique alors que les substances antiparkinsoniennes ont une action centrale dépressive au niveau de la formation réticulée mésentéphalique. Le syndrome trémorinique est d'ailleurs lui aussi d'origine centrale et il est vraisemblable que la trémorine ait aussi son point d'impact au niveau de la formation réticulée. Ces considérations permettent d'éliminer l'action papavérinique de ces médicaments comme facteur important de leur efficacité antitrémorinique. Considérons également les rapports de puissance papavérinique des différents médicaments. L'atropine et la scopolamine ont peu d'effets papavériniques, dix fois moins que la papavérine ; cependant, 5 à 10 mgr. de ces substances neutralisent les effets de la trémorine.

L'artane développe les mêmes effets papavériniques que la papavérine et cependant il a la même puissance antitrémorinique que la scopolamine. Le diparcol et le parsidol, qui ont une action papavérinique plus élevée que la papavérine elle-même, ne sont efficaces contre le syndrome trémorinique qu'à des doses de 20 et 50 mgr./kg.

Cet examen des faits précède favorablement la conclusion que le facteur papavérinique, comme on pouvait s'y attendre, ne joue pas de rôle significatif dans l'action pharmacodynamique de la médication antiparkinsonienne.

3) Effets anticholinergiques de la médication antiparkinsonienne

Rapports de la puissance anticholinergique avec la puissance trémorinique et la puissance clinique, représentée par les doses individuelles pour un homme de 70 kg.

Substances	P. anticholin. Effet inhibiteur 95 % - rapp. atropine	Effet antitrémorinique à 95 % - mgr./kg.	Doses indiv. cliniques, 1-3 doses
Atropine	100	10	1 - 3
Scopolamine	200	5	0,5-100
Artane	40	5	2 - 6
Akineton	20	20	2 - 6
Aturbane	4	10	5 - 15
Parsidol	10	20	50 - 150
Diparcol	10	50	50 - 150
Parpanite	4	25	5 - 15
Disipal	2	15	50 - 100

Ce tableau montre qu'il y a un rapport entre la puissance anticholinergique et la puissance antitrémorinique et la posologie clinique. Nous distinguons en effet deux groupes de médicaments : le premier groupe à puissance cholinergique élevée comprend l'atropine, la scopolamine, l'artane et l'akineton. Ces médicaments ont un effet antitrémorinique élevé de 5 à 20 mgr./kg. et une posologie clinique faible ne dépassant pas 10 mgr. Le deuxième groupe comprend le parsidol, le diparcol et le parpanite, à faible puissance anticholinergique ; leurs effets antitrémoriniques sont de l'ordre de 20, 25, 50 mgr./kg. et les doses cliniques individuelles également plus élevées, entre 50 et 150 mgr. Le disipal a un faible pouvoir anticholinergique, par rapport à l'atropine 2/100, une dose clinique individuelle de 50 à 100 mgr. et cependant un bon effet antitrémorinique puisque 15 mgr. kg. suffisent pour inhiber

les effets de l'injection de trémorine. L'aturbane a les mêmes effets antitrémoriniques que l'atropine, alors que le rapport de puissance anticholinergique par rapport à l'atropine est de 4/100, donc défavorable.

Si d'une manière générale il y a un parallélisme assez étroit entre la puissance anticholinergique, la puissance antitrémorinique et la posologie clinique, nous venons de voir qu'il y a tout de même des exceptions. Nous sommes donc forcés d'admettre que si le facteur anticholinergique, mesuré *in vitro*, joue un rôle significatif, il ne semble cependant pas être l'élément de référence sûr, à admettre tel quel pour l'expérience *in vivo*. Les résultats expérimentaux obtenus par la méthode de l'ileum détaché montrent d'ailleurs une certaine discordance avec ceux obtenus sur les systèmes *in vivo*.

Par conséquent la puissance anticholinergique n'est pas le seul élément dont il faille tenir compte et son étude ne donne pas la clef de tout l'effet thérapeutique de la médication antiparkinsonienne. Il faut admettre qu'elle a une autre action complémentaire, sur le système nerveux central. Certains de ces médicaments ont par exemple une action dormitive, en particulier les alcaloïdes solanées et surtout les dérivés de la chloro-promazine. Par cette action secondaire ils rejoignent l'effet du sommeil sur le tremblement, car le parkinsonien endormi ne tremble plus. Cette médication est d'ailleurs grevée d'actions secondaires, généralement d'ordre dépressif. Ces faits sont en faveur d'effets autres que les seuls anticholinergiques; leur action dépasse la sphère du système nerveux autonome et peut atteindre l'ensemble du névraxe. Les doses efficaces antitrémoriniques, administrées à la souris non trémorinée, provoquent des réactions motrices diverses chez l'animal. Certaines d'entre elles présentent de l'agitation motrice alors que d'autres, au contraire, sont calmées. Cette expérience démontre l'existence d'une action secondaire. Il faut se rappeler également que la souris réagit paradoxalement aux substances dépressives, comparativement à l'homme; par exemple cet animal s'agite sous l'influence de la morphine ou du phénobarbital.

L'expérimentation sur la souris de la médication dépressive n'est donc pas entièrement valable pour l'homme; elle permet toutefois de faire la preuve de son action nerveuse centrale et en ce qui concerne la médication antiparkinsonienne elle nous permet d'en observer les réactions secondaires.

**Réactions de la souris, étudiées à l'électropneumogramme,
après administration « per os » des doses efficaces antitremoriniques**

Substances	Agitation motrice	Plégie motrice	Aucune action
Atropine	++		
Scopolamine		+++	
Artane			+
Akineton	+		
Parsidol		tranquillisante	
Diparcol	+		
Parpanite	+++		
Aturbane	+++		
Disipal			+

Ces expériences montrent que parmi les médicaments étudiés, cinq d'entre eux provoquent de l'agitation motrice, un une plégie motrice et deux sont sans effet. Cette médication semble donc plutôt excitante chez la souris alors qu'elle a une action dépressive chez l'homme. Mais peu importe dans quel sens cette action se fait car l'expérience nous apporte la preuve, qu'en plus des propriétés anticholinergiques, elle est dotée d'une action sur le système nerveux central.

Nous ne devons cependant pas oublier que la lésion anatomopathologique atteint le système extrapyramidal au niveau de la substance noire, ainsi que le noyau dorsal du nerf vague. Les connexions des

différentes formations mésentéphaliques avec les ganglions de la base, font de ce système une entité, aussi bien au point de vue anatomique et physiologique que pathologique et pharmacologique. Nous devons par conséquent admettre que ce type de médication jouit d'une spécificité d'action sur le système nerveux non autonome, à côté de son action anticholinergique.

RÉSUMÉ

La lésion essentielle de la maladie de Parkinson est localisée à une formation mésencéphalique intimément liée au système extrapyramidal, la substance noire. Mais on note également des lésions constantes au niveau du noyau dorsal du nerf vague, du locus coeruleus, de la substance innommée et des voies pallido-hypothalamiques. Ces lésions rendent compte du complexe symptomatologique : troubles extrapyramidaux, végétatifs et diencephaliques.

La substance noire a des connections avec la substance réticulée mésencéphalique. Les neurophysiologistes ont mis récemment l'accent sur l'importance de cette formation dans le système extrapyramidal. Cette masse neuronale considérable dans toute la longueur du tronc cérébral, constitue un système d'intégration des formules les plus diverses de l'activité nerveuse.

Les expériences neurophysiologiques ont éclairé le rôle que pouvait jouer la formation réticulée dans la production du parkinson expérimental. L'électrocoagulation d'une zone située à la base du tegmentum, entre le noyau rouge et la partie caudale du tronc, est suivie de l'apparition d'un tremblement postural. Des études expérimentales pharmacodynamiques ont été réalisées chez l'animal, en utilisant les médicaments

antiparkinsoniens pour inhiber le tremblement postural obtenu soit par stimulation électrique, soit par lésion de la formation réticulée. Le tremblement ainsi obtenu est diminué ou aboli par l'administration de médicaments antiparkinsoniens à l'animal. Ces expériences ont démontré l'action centrale spécifique de ces médicaments, avec leur point d'impact au niveau du système réticulé mésencéphalique. Ces faits ont été confirmés par la démonstration de leur action dépressive sur le système d'activation du tronc cérébral, dont l'influence dynamogène s'exerce aussi bien sur la réflectivité spinale que sur l'activité cérébrale corticale. Malheureusement ces méthodes sont compliquées et ne permettent guère une étude statistique satisfaisante de la puissance des médicaments antiparkinsoniens.

Les tests chimiques expérimentaux rendent cette étude pharmacodynamique possible. Le test à la trémorine de **Everett** est plus spécifique que le test à la nicotine de **Bovet** et **Longo**. Son application originale, avec enregistrement pneumoélectrique du tremblement, a été réalisé à l'Institut de thérapeutique de la Faculté de Médecine de Genève.

La pharmacologie de la trémorine a été précisée: les substances cholinergiques, en particulier la prostigmine, le mecholyl et le doryl, aggravent le syndrome trémorinique, alors que les substances antiparkinsoniennes le suppriment, que les antihistaminiques l'atténuent et que la papavérine reste sans effet.

Nous admettons pour la trémorine une action stimulante sur le système d'activation réticulé mésencéphalique, qui s'oppose à l'action dépressive sur ce système de la médication antitrémorinique.

La méthode de **Everett** a permis l'étude de la puissance antitrémorinique et de leur marge de sécurité des substances suivantes; atropine, scopolamine, artane, aturbane, akineton, disipal, diparcol, parpanite et parsidol. Ces médicaments forment deux classes, la première groupant l'atropine, la scopolamine, l'artane et l'aturbane avec un effet antitrémorinique élevé et une large marge de sécurité; la deuxième groupant le parsidol, l'akineton, le parpanite et le diparcol, avec un effet antitrémorinique moins marqué et un rapport plus étroit de la marge de sécurité.

La méthode de l'illéon détaché du cobaye a permis la vérification de la puissance anticholinergique, antihistaminique et papavérinique de chacune de ces substances.

Les effets antihistaminiques ne jouent pas de rôle important dans la puissance antitrimorinique de la médication.

Les effets papavériniques en sont pratiquement exclus.

Les effets anticholinergiques par contre y jouent certainement un rôle significatif sans être toutefois déterminant. Les médicaments à puissance anticholinergique élevée, ont également des effets antitrimoriniques marqués et une posologie clinique efficace à faible dose individuelle.

La médication antiparkinsonienne, en plus de ces effets anticholinergiques jouit également d'une action sur le système nerveux non autonome, action qui constitue son second axe pharmacodynamique.

BIBLIOGRAPHIE

Alajouanine Th., Fischgold H., Houdart R. et Coll.

Quelle place occupent les traitements chirurgicaux dans les syndromes parkinsoniens.

Presse médicale 27: 1 628-29 1957

Bijlsma V. G.

Mécanisme intime de l'action des médicaments antiparkinsoniens.

C. R. V^{me} Congrès Int. Thérap. p. 31-36 1957

Bogaert V. Ludo

Anatomie pathologique des maladies extrapyramidales.

Traité de Médecine, Masson & Cie, T. XVI p. 254 1948

Bovet D. et Longo V. G.

The action on nicotine induced tremors of substances effective in Parkinsonism.

J. Pharmacol. exp. Therap. 102: 22-30 1951

Brown M. H.

Effects of cortical and striatal lesions in motor performance in Macacus.

Yale Journ. Biol. Med. 12: 79-95 1939

Bucy P. G.

Neural mechanism of athetosis and tremor.

J. Neuropathol. and experim. Neurol. 1: 224-39 1942

Carpenter M. B., Whittier J. R., Mettler F. A.

Tremor in the rhesus Monkey produced by diencephalic lesions and studied by a graphic method.

J. Comp. Neurol.

93: 1-12 1950

Everett G. M., Blockus L. E. et Shepperd I. M.

Tremor Induced by tremoring and its Antagonism by Anti-Parkinson Drugs.

Science

124: 79 1956

Everett G. M.

A study of tremor and the Parkinson-like syndrome produced by i-4-dipyrrolidino-2-butyne.

XX^{me} Congrès de Physiol., Bruxelles

p. 287 1956

Everett G. M.

Tremor produced by drugs

Nature

177: 1258 1956

Fenelon F. et Thiebaut F.

Résultats du traitement neuro-chirurgical d'une rigidité parkinsonienne par intervention striopallidale unilatérale.

Revue Neurologique

83: 280 1950

Fulton J. F.

Physiology of the nervous system.

Oxford Med. Publ., London

Traduction française. Vigot Frères, Paris, 1957

Le système moteur extrapyramidal.

p. 453-470

Frommel Ed. et Fleury C.

De la puissance et de la marge de sécurité de la médication antiparkinsonienne.

Schweiz. Med. Wochenschrift, sous presse, 1958

Hassler R.

Pathologie der Paralysis Agitans.

J. f. Psych. & Neurol.

48: 387 1938

Hallerworden J.

Paralysis agitans.

In Handbuch der spez. Path.-Anatomie.

Henke-Lubarsch (Springer Verlag), 13^{me} Vol. U Teil, p. 900-924, 1957

Jenkner F. L., Ward A.

Bulbar Reticular Formation and Tremor.

AMA Archives of Neurology and Psychiatry 70 : 489-502 1953

Kennard M. A. and Fulton J. F.

Corticostriatal Interrelation in the Monkeys and Chimpanze.

A. Res. Nerv. Ment. Dis. Roc. 21 : 228-45 1942

Klaue R.

Zur Path. Anat. des Parkinsons.

Arch. für Psych. III : 291 1940

Lhermitte J. et Cornil F.

Recherches anatomiques sur la maladie de Parkinson.

Rev. Neurol. 28-587-593 1921

Mettler F. A., Mettler C.

Effects of Striatal lesions.

Brain 65 : 242-65 1942

Mettler F. A., Ades H. W., Lippman E., Culler E. A.

Experimental study of function of Extrapyramidal System.

Arch. Neurol. & Psych. 41 : 984-95 1939

Merrit H. Houston

Evaluation of surgical Therapy of Disorders of the basal ganglia.

Neurology 6 : 755-760 1956

Meyers R.

Surgical experiments in the therapy of certain extrapyramidal Diseases.

Current Evaluation.

Acta Psych. et neurol. Scandin. Suppl. 67 1951

Mohamed Hossein Amirani

Inscription électro-pneumatique des effets de la Trémorine chez la souris.

Thèse, Genève

1958

Morin G.

Physiologie du système nerveux central.

Masson & Cie

La formation réticulaire

P. 337-344

1955

Rinaldi F., H. E. Himwich

The Site of action Antiparkinsonien Drugs.

Confinia Neurologica

15: 209-224

1955

Spiegel E. A. et Wycis H. T.

Ansotomy in Paralysis agitans.

Arch. of Neurol. of Psych.

71: 598-613

1954

Vernier V. G. et Unna K. R.

The experimental Evaluation of Antiparkinsonian Compounds.

Annals of the New-York Akademy of Sciences 64: 691-704

1956

Ward A. A., Mc Culloch W. S., Magoun H. W.

Production of an alternating Tremor at Rest in Monkeys.

J. Neurophysiology

11: 317-330

1948

